

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

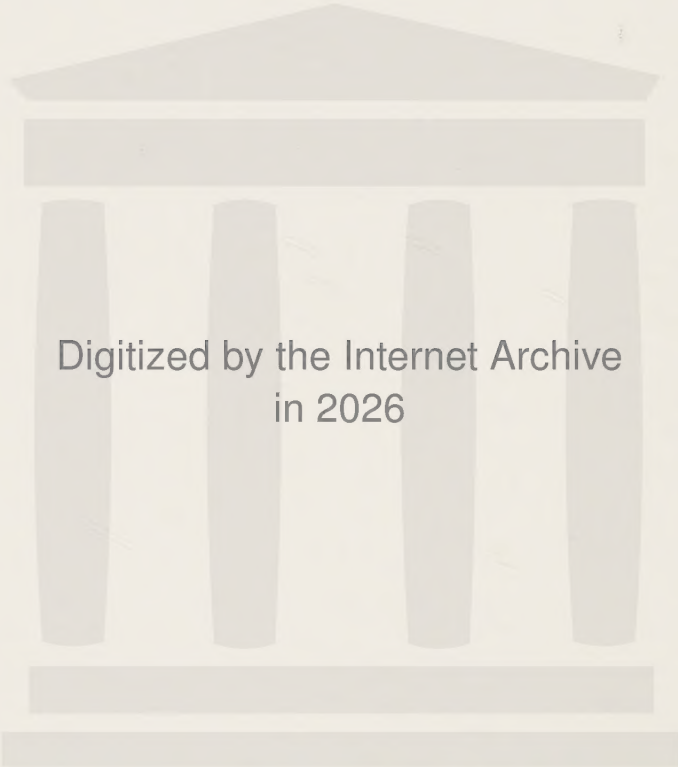
Leiter: Professor Dr. H. P. Wolff

**Die Wirkung von Glukagon und die Kombination von
Glukagon mit Pentagastrin auf die Wasser-, Natrium-,
Kalium- und Glukoseresorption
im menschlichen Jejunum**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin**

vorgelegt von
Günter Laubenthal
Mayen

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552618_0045

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Leiter: Professor Dr. H. P. Wolff

**Die Wirkung von Glukagon und die Kombination von
Glukagon mit Pentagastrin auf die Wasser-, Natrium-,
Kalium- und Glukoseresorption
im menschlichen Jejunum**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin**

vorgelegt von
Günter Laubenthal
Mayen

Mainz 1979

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Klinik
und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz



Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff
1. Gutachter: Prof. Dr. K. Ewe
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Wanitschke

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Oktober 1979

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

- 1.0 Einleitung
- 1.1 Problemstellung
- 1.2 Fragestellung dieser Untersuchung
- 1.3 Hormone als Verursacher von Diarrhöe
- 1.31 Definition der Diarrhöe
- 1.32 VIP
- 1.33 Imitierung des Verner-Morrison-Syndroms
im Tierversuch
- 1.4 Asiatische Cholera als Beispiel extremer
Wasser- und Elektrolytverluste
- 1.5 Auslöser Intestinaler Sekretion durch cAMP
- 1.6 Andere diarrhöeauslösende gastrointestina-
le Hormone
- 1.61 Gastrin
- 1.62 Sekretin
- 1.63 Cholezystokinin-Pankreozymin
- 1.64 GIP
- 1.65 Prostaglandine

- 2.0 Material und Methode
- 2.1 Patienten
- 2.2 Versuchsanordnung
- 2.21 Sondenkonstruktion
- 2.22 Platzierung
- 2.23 Perfusionslösung
- 2.24 Motilitätsprüfung
- 2.3 Messungen
- 2.31 Versuchsablauf
- 2.32 Basalsekretion
- 2.33 Intravenöse Glukagongabe
- 2.34 Kontrollperiode

- 2.35 Zweite Versuchsreihe:
Glukagon + Pentagastrin
- 2.36 Dritte Versuchsreihe: physiologische
Kochsalzlösung
- 2.4 Auswertung
- 2.5 Berechnung

- 3.0 E r g e b n i s s e
- 3.1 Resorptionsverhältnisse während
kontinuierlicher Glukagon-Infusion
- 3.11 Natriumresorption
- 3.12 Kaliumresorption
- 3.13 Wasserresorption
- 3.14 Glukoseresorption
- 3.2 Resorptionsverhältnisse während kon-
tinuierlicher Glukagon-Infusion und der
Kombination Glukagon mit Pentagastrin
- 3.21 Natriumresorption
- 3.22 Kaliumresorption
- 3.23 Wasserresorption
- 3.24 Glukoseresorption

- 4.0 D i s k u s s i o n
- 4.1 Besprechung der Ergebnisse
- 4.11 Uneinheitliche Ergebnisse
- 4.12 Glukagon verzögert die Darmmotilität
- 4.2 Gründe für die Uneinheitlichkeit der
Befunde
- 4.21 Dosis
- 4.22 Reinheit der Hormone
- 4.23 Heterogenität der Hormone
- 4.24 Interaktion der Hormone

- 4.25 Technik
- 4.26 Speziesunterschiede
- 4.27 Neuentdeckte Hormone

- 4.3 Wirkungsmechanismus der Hormone bei
intestinalen Transfervorgängen

- 5.0 Zusammenfassung

- 6.0 Literaturübersicht

1.1 Problemstellung

Die Homöostase der Verdauung wird geregelt durch ein Wechselspiel zwischen hormonalen und neuralen Einflüssen auf den Magen- und Darmtrakt.

Störungen in der Sekretion zahlreicher Hormone verschiedener endokriner Organe führen zu Rückwirkungen auf den Verdauungsapparat.

Diarrhöe ist oft Leitsymptom dieser Erkrankung.

Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die nachweisen, daß neben anderen Parametern (wie Motilität, Interaktion der Hormone zueinander, Beeinflussung des Glukose- und Fettstoffwechsels) die Hormone auch am intestinalen Flüssigkeits- und Elektrolyttransfer beteiligt sind (1).

1.2 Fragestellung dieser Untersuchung

Eine Reihe von Autoren sah in ihren Studien keine Beeinflussung des intestinalen Elektrolyt- und Flüssigkeitstransfer - auf diese Untersuchung wird im Laufe dieser Arbeit noch eingegangen - .

Ihre Ergebnisse sollen anhand dieser Perfusionsstudie überprüft werden,

So lautet die Fragestellung dieser Untersuchung: Beeinflußt Glukagon bzw. die Kombination von Glukagon mit Pentagastrin den intestinalen Flüssigkeits- und Elektrolyttransfer im menschlichen Jejunum?

1.3 Hormone als Verursacher von Diarrhöe am Beispiel des VIP (vasoactive intestinal polypeptide).

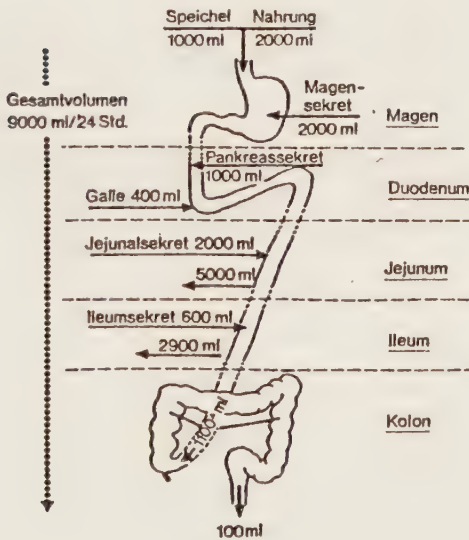
1.3.1 Definition der Diarrhöe

Zirka 99 % der Flüssigkeit, die in den Magen-Darm-Trakt gelangt, wird resorbiert. Rund 9 Liter passieren täglich den Darm.

Dieses Volumen setzt sich zusammen aus 2 Liter

Flüssigkeit aus der Nahrung und 7 Liter Sekret. Hiervon gelangen ca. 100 ml (1 %) in den Stuhl (Abb.1). Eine Störung dieses Gleichgewichts kann zur DiarrhÖe führen.

Die DiarrhÖe kann als zu häufige Entleerung (> 3 Entleerungen/Tag) eines zu dünnen Stuhls (Stuhlwasser > 200ml) definiert werden.



Gastrointestinale Flüssigkeitsbilanz

Das Stuhlgewicht einer Normalperson unter normalen Ernährungsbedingungen liegt zwischen 100 und 200 g, der durchschnittliche Wassergehalt beträgt etwa 60 %. Somit werden täglich rund 100 ml Wasser aus dem Darm ausgeschieden. Durch den vermehrten Wassergehalt ist die Stuhlkonsistenz herabgesetzt, der Stuhl wird breiig oder wässrig und passiert beschleunigt den Darmtrakt (2).

1.32 VIP (vasoactive intestinal polypeptide)

Verner und Morrison (3) beschrieben 1958 ein Krankheitsbild, das durch wässrige Diarrhöen, Hypokaliämien und Pankreas-Inselzelltumoren charakterisiert waren. Die klinischen Symptome der pankreatischen Cholera sind gekennzeichnet durch episodische massive Durchfälle, Dehydrierung des Patienten, metabolische Azidose und Hypokaliämien (4); (5);(6).

Infolge der Dehydrierung und hypokaliämischen Nephropathie kommt es häufig zur Azotämie. Die Magensäuresekretion kann normal oder vermindert sein. Gelegentlich findet sich auch eine histaminrefraktäre Anazidität, die zu der Beschreibung des Syndroms unter dem Namen "WDHA-Syndrom" (watery diarrhea, hypokaliämia, achlorhydria) führte (7).

Die Tumoren sind in der Hälfte aller Fälle bösartig und gehen von den "Nicht-Beta-Zellen" des Pankreas aus.

Verschiedene gastrointestinale Hormone wurden ursächlich für die Erkrankung angesehen. Zollinger (8) berichtete 1968 über die Extraktion eines sekretinähnlichen Hormons aus einer Lebermetastase des Tumors und spekulierte, daß Sekretin die aktive Hormonsubstanz sei.

1971 berichtete Barbezat und Grossman (9), daß die kombinierte Infusion von Glukagon und Gastrin beim Hund zu einer Symptomatik ähnlich der pankreatischen Cholera führe.

1972 wurde das Krankheitsbild dann mit dem "gastic inhibitory peptid" (GIP) von Brown (10) assoziiert.

Im Gegensatz dazu berichteten Bloom et al. 1973, daß bei sechs Patienten mit pankreatischer Cholera erhöhte Plasmaspiegel und erhöhte Tumorspiegel von "vasoactive intestinal peptide" (VIP) gefunden wurden.

VIP, das als Peptid dem Sekretin und Glukagon ähnlich ist, wurde 1970 von Said und Mutt isoliert.

Es hat eine Vielzahl biologischer Funktionen und wirkt auf Magen, Pankreas, Gallefluß, Herz-Kreislaufsystem, Respirationstrakt, Fett- und Zuckerstoffwechsel (11). Am Hundedünndarm in vivo stimuliert es die intestinale Sekretion (9), in vitro konnte gezeigt werden, daß Vip über eine Aktivierung der Adenylatzyklase die Konzentration von vAMP in der Dünndarmschleimhaut erhöht (12). Über diesen Mechanismus werden auch die Diarrhöen erklärt (13).

Bei Patienten, die die Symptomatik des Verner-Morrison-Syndroms boten, wurde in dem Tumor ("Vipom") eine hohe Konzentration von VIP nachgewiesen (14).

Diese Befunde wurden von Said und Faloona bestätigt (15), die auch im Plasma erhöhte VIP-Werte beim Verner-Morrison-Syndrom fanden.

Die meisten VIP produzierenden Tumoren waren im Pankreas lokalisiert, was dem Verner-Morrison-Syndrom auch die Bezeichnung "pankreatische Cholera" einbrachte (2).

1.33 Imitierung des Verner-Morrison-Syndroms im Tierversuch

Wie aus den bisherigen Ausführungen ersichtlich ist, konnte VIP als hormonelle Ursache des Verner-Morrison-Syndroms nachgewiesen werden, und zwar beim Menschen.

Umgekehrt konnte im Tierversuch - und zwar bei acht nicht betäubten Schweinen - experimentell die gleiche Symptomatik reproduziert werden. Dabei wurde eine starke Diarrhöe, Hypokaliämie mit einergehendem Elektrolytverlust beobachtet.

Setzte man die VIP-Infusion ab, verschwand prompt die Diarrhöe mit ihren Elektrolytverlust (1).

Die Auslösung von wässriger Diarrhöe bei nicht betäubten Schweinen ist von erheblicher Bedeutung. Denn bisher war es nicht möglich, VIP als Verursacher von Diarrhöe bei nicht betäubten Versuchstieren aufzuweisen. Diese Ergebnisse stützen die These, daß VIP die vermutete Rolle im VWS-Syndrom spielt.

1.4 Asiatische Cholera als Beispiel extremer Wasser- und Elektrolytverluste

Die Cholera kann nicht nur als besonders eindrucksvolles Beispiel extremer gastrointestinaler H_2O + E-Verluste gelten, es haben sich auch ganz neue interessante pathophysiologische Aspekte von der Wirkungsweise des Choleratoxins ergeben. Die typischen Reiswasserstühle enthalten eine isotone Flüssigkeit, die einen sehr niedrigen Proteingehalt aufweist, während das Bikarbonat doppelt, die K-Konzentration sogar viermal so hoch ist wie im Plasma. Eine stündliche Ausscheidung bis zu einem Liter dieser Flüssigkeit durch den Cholerakranken macht die hohe Letalität von 35 % verständlich. Sie beruht allein auf den H_2O / + E-Verlusten und ihren Folgen, denn das Enterotoxin des *Vibrio cholerae* wird nicht resorbiert. Es wirkt lokal auf die Darmschleimhaut, und zwar nur funktionell; histologisch werden keine we-

sentlichen Veränderungen sichtbar. Wie sind dann die hohen Flüssigkeitsverluste zu erklären?

Man ist gewohnt, bei der Darmfunktion in erster Linie an die Resorption, d.h. den Transport vom Darmlumen in das Blut zu denken. Diese Vorstellung trifft im ganzen für die Nahrungsbestandteile Kohlehydrate, Fett und Eiweiß auch zu, nicht aber für Wasser und Elektrolyte. Hier findet ein reger Austausch in beiden Richtungen statt. Bei der Cholera nun ist die Resorption von H_2O und E. nicht gestört, es liegt also keine Flüssigkeitsmalabsorption vor. Dagegen ist der Einstrom von $H_2O + E.$ in das Lumen extrem gesteigert.

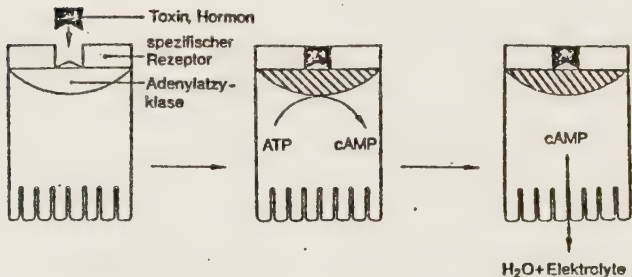
Man ist diesem interessanten Phänomen weiter nachgegangen und hat schließlich gefunden, daß die gleiche Wirkung wie durch das Choleratoxin durch das zyklische 3'-5-Monophosphat (cAMP) hervorgerufen werden kann (19).

1.5 Auslöser intestinaler Sekretion durch cAMP

Durchfälle können durch eine Reihe endogener Substanzen (z.B. Gallensäuren, gewisse gastrointestinale Hormone, Prostaglandine) oder exogener Stoffe (z.B. bakterielle Toxine) ausgelöst werden, deren gemeinsames pathogenetisches Prinzip darauf beruht, daß der intrazelluläre Gehalt von cAMP erhöht wird. Dies geschieht durch eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase, welche die Umwandlung von 5'-Adenosinphosphat in cAMP katalysiert (Abbildung).

Die Phosphodiesterasen, die cAMP hydrolytisch abbauen, werden dabei nicht beeinflusst. Der Anstieg

des des intrazellulären cAMP ist ein wirksames Prinzip intestinaler Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion. Es ist das gleiche Prinzip, wie es von Sutherland als "second messenger" - Modell (27) für die Wirkung von Hormonen vorgeschlagen wurde. Wie durch den Anstieg von cAMP in der Zelle eine aktive Elektrolytsekretion ausgelöst wird, ist noch nicht endgültig geklärt. Es scheint zu einer Anionensekretion (Chlor, Bikarbonat) zu kommen, der Kationen und Wasser passiv folgen (2); (28).



Induktion intestinaler Sekretion

1.6 Andere diarrhöeauslösende gastrointestinale Hormone

Hier sollen die gastrointestinalen Hormone im Hinblick auf ihren Einfluß auf den intestinalen Elektrolyt- und Flüssigkeitstransfers erläutert werden.

1.61 Gastrin

Ein Einfluß von Gastrin auf den intestinalen Elektrolyt- und Flüssigkeitstransfer war anzunehmen, da Patienten mit gastrinbildenden Tumoren (Zollinger-Ellison-Syndrom) neben peptischen Ulzera häufig auch an profusen Durchfällen leiden (20).

In einer Untersuchung von Ellison et al. hatten 36 % von 260 Patienten eine Diarrhöe, die in 7 % alleiniges Symptom der Erkrankung darstellte.

Pathogenetisch dürften folgende Faktoren für die Durchfälle beim Zollinger-Ellison-Syndrom in Frage kommen:

1. großes Flüssigkeitsvolumen durch gastrale Sekretion; 2. herabgesetzte Aktivität der Pankreasenzyme und verminderte Emulgatorwirkung der Gallensäure durch sauren intraduodenalen pH und 3. Schleimhautschädigungen und Hemmung der intestinalen Natriumresorption durch niedriges intraluminales pH (2).

1.62 Sekretin

Als Ursache des Verner-Morrison-Syndroms, der sog. "pankreatischen Cholera" wurde zunächst das Sekretin vermutet (8). Dies regte zahlreiche Untersuchungen über den Einfluß von Sekretin auf den intestinalen Flüssigkeitstransfer an, die ähnlich wie beim Gastrin sehr divergierende Ergebnisse erbrachten und eine Hypersekretion von Sekretin als auslösende Ursache für

das Syndrom unwahrscheinlich machten.

1.63 Cholezystokinin-Pankreozymin

Das andere pankreaswirksame Hormon, CCK-Pankreozymin, induziert zwar in den meisten Versuchen eine Nettosekretion von Elektrolyten und Wasser in den Dünndarm, die Untersuchungen werden in ihrer Aussage aber dadurch eingeschränkt, daß das Hormon bisher nicht in reiner Form vorliegt, sondern neben Sekretin die Hormone Gip und VIP enthält (21).

1.64 GIP (gastric inhibitory polypeptide)

Das als "Verunreinigung" aus CCK-Pankreozymin gewonnene und von Brown und Dryburgh näher charakterisierte Hormon, hatte im Tierversuch mit Thiry-Vella-Schlingen bei Hunden einen sekretorischen Effekt; ihm wurde zunächst auch die Auslösung des Verner-Morrison-Syndroms zugeschrieben (22).

1.65 Prostaglandine

Eine weitere Gruppe hormonähnlicher Substanzen, die durch Stimulation der Adenylatzyklase zum Anstieg des cAMP und damit zur intestinalen Elektrolyt- und Wassersekretion führt, sind die Prostaglandine - aktive Lipide - die eine Vielzahl von vegetativen Funktionen beeinflussen, besonders an der glatten Muskulatur angreifen und auch im Magen-Darm-Trakt eine Rolle spielen (25), (26).

Ein Kennzeichen der natürlich vorkommenden Prostaglandine ist ihre diarrhöeverursachende Eigenschaft. Dies ist experimentell für den menschlichen Dünndarm für Prostaglandine und das Prostaglandin F_{2a} nachgewiesen.

Ob dieser Wirkung eine physiologische Bedeutung zukommt ist unklar. Daß Prostaglandine tatsächlich eine Diarrhoe auslösen können, zeigt das Beispiel Prostaglandin-sezernierender medullären Schilddrüsenkarzinome, nach deren Resektion die Prostaglandinkonzentration im Serum abfiel und die Durchfälle sistierten (23).

Die Beeinflussungen des Darmes durch intestinale Hormone sind vielfältig.

Ziel dieser Perfusionsstudie ist es, die Wirkung von Glukagon und die kombinierte Anwendung von Glukagon mit Pentagastrin auf den intestinalen Wasser- und Elektrolyttransfer zu überprüfen, nachdem in einer Voruntersuchung bei der alleinigen Anwendung von Pentagastrin kein Effekt nachweisbar war (24).

2.0 Material und Methode

2.1 Patienten

Die Perfusionsstudie wurde an insgesamt 25 Patienten durchgeführt, bei denen keine organische Erkrankungen am Magen-Darmtrakt, keine Malabsorption oder Maldigestion und kein Diabetes mellitus vorlag.

Da während der Sondenplatzierung Magen- und Gallensaft aspiriert werden kann, diente die Untersuchung dieser Sekrete als Indikation der Sondenuntersuchung.

Da die zu wählende Glukagondosis eruiert werden mußte, wurden bei den ersten 8 Perfusionen Glukagondosen bis zu 2 mg/h appliziert. Da hier Übelkeit und Erbrechen auftraten und somit die intestinalen Resorptionsergebnisse beeinträchtigt waren, konnten die Ergebnisse dieser Perfusion nicht ausgewertet werden.

Die eigentliche Versuchsreihe lief ab an 17 Patienten. Zunächst wurde bei 10 Patienten für die Dauer von einer Stunde eine Glukagondosis von 0,1 mg infundiert.

Weitere 5 Patienten erhielten während einer Stunde die übliche Glukagondosis von 0,1 mg und in der folgenden Stunde die Kombination von 0,1 mg Glukagon mit 6 γ Pentagastrin/kg Körpergewicht.

Bei 2 weiteren Patienten wurde nur eine isotone NaCl-Lösung infundiert.

A. Glukagon 0,1 mg/h intravenös

Pat.	Geschl.	Alter	Diagnose
1.R.J.	weibl.	73 J.	Glykosidintoxikation
2.H.J.	männl.	29	Hypertonie
3.H.L.	weibl.	61	chron.Pankreatitis
4.M.J.	weibl.	53	Hypertonie, Cholelitiasis
5.E.I.	weibl.	35	unklare Oberbauchbeschwerden
6.H.F.	männl.	20	Adipositas
7.C.J.	weibl.	34	primär chron.Polyarthrit
8.H.K.	männl.	78	Ulcus duodeni
9.K.M.	weibl.	67	Rhythmusstörungen
b.H.R.	weibl.	25	Ulcus duodeni

B. Glukagon 0,1 mg/h + Glukagon 0,1 mg/h - Pentagastrin 6 γ /k

11.	B.O.	m	45 J.	Angina pectoris
12.	A.G.	w	59	Lungenfibrose
13.	G.M.	w	45	Hiatushernie
14.	L.A.	w	65	Asthmoide Bronchitis
15.	L.G.	w	23	Cholelithiasis

C. Physiologische Kochsalzlösung i.v. als Kontrolle

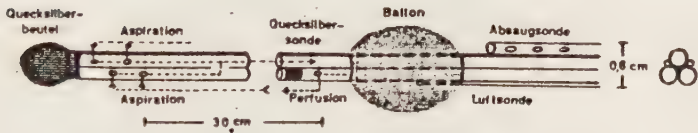
16.	R.R.	m	24	Zustand nach ak. Pankreatitis
17.	O.S.	m	41	unklare Oberbauchbeschwerden.

2.2 Versuchsanordnung

2.21 Sondenkonstruktion

Die Perfusion erfolgte mit einer selbstgefertigten Spezialsonde, bestehend aus 5 Polyvenylschläuchen, die mit Tetrahydrofuran (Merck) aneinandergeklebt waren.

(Abb. Ewe und Summers-Kill)



Fünflumige Perfusionssonde

Die Durchströmungsflüssigkeit verläßt die Sonde bei "Perfusion", wird 30 cm distal in zwei Lumina aufgefangen (Aspiration) und durch ein Lumen nach oben geführt. Der durch die Luftsonde aufblasbare Ballon verhindert die Kontamination durch Verdauungssekrete, die durch die Absaugsonde beseitigt werden. Der Quecksilberbeutel soll die Sondenpassage beschleunigen und dient mit der Quecksilbersonde der Sichtbarmachung im Röntgenbild.

Von der fünf Komponentensonde war ein Lumen für die Perfusion und ein weiteres für die Kollektion des Perfusates bestimmt. Der Abstand dieser beiden Öffnungen betrug entsprechend der Perfusionsstrecke 30 cm. Ein drittes Lumen führte zu einem Ballon, der unmittelbar proximal der Perfusionsöffnung mit einem Druck von 60 mmHg aufgeblockt als Abschluß nach oben zum Duodenum hin dienen sollte, um somit die Kontamination des Duodenalsekretes mit dem Perfusat zu verhindern. Direkt oberhalb des Ballons lag die Öffnung der vierten Einzelsonde, durch die das anfallende Duodenalsekret mit einer kontinuierlich arbeitenden Saugpumpe abgezogen wurde. Das fünfte Lumen schließlich lag 30 cm oberhalb des Ballons, also im unteren Drittel des Magens, zum ständigen Absaugen des Magensaftes.

2.22 Platzierung

Die Sonde wurde unter Röntgenkontrolle mit Bildverstärker platziert. Die gewünschte Sondenlage galt als erreicht, wenn sich der Ballon in Höhe der Flexura duodeno-jejunalis (Treitz'sches Ligament) befand und ein in die Sonde eingearbeiteter Metallstift (zur Markierung der untersten Öffnung des Magensekretabsaugschlauches) in Höhe der kleinen Krümmung gelegen war. In dieser Position wurde ein Segment des oberen Jejunums zwischen den 30 cm auseinanderliegenden Sondenöffnung perfundiert.

Nach Beendigung jeder Untersuchung wurde eine Röntgenkontrollaufnahme gemacht, um sich zu vergewissern, ob die Sonde während der fast vierstündigen Untersuchung ihre Lage beibehalten hatte.



Perfusionssonde in situ. Der Ballon liegt am Treitzschen Ligament, die Sondenspitze im Jejunum.

2.23 Perfusionslösung

Als Perfusionslösung wurde eine modifizierte Tyrodelösung gewählt (pH 7,4) mit folgenden Bestandteilen und Konzentrationen:

Kalium $2,77 \pm 0,49$ mÄq/l; Natrium $151,6 \pm 15,1$ m Äq/L
Glukose $310 \pm 15,8$ mg%

Als nicht resorbierbare Leitsubstanz zur Ermittlung der Nettowasserverschiebung wurde der Perfusionsflüssigkeit Polyäthylenglycol (Mol.-Gew. 4000) in einer Gesamtmenge von 5 g/L zugesetzt, die $1, \mu$ Ci/L c^{14} markiertes PÄG enthielt (13).

2.24 Motilitätsprüfung

Zur Schätzung der Kontaktdauer der Perfusionsflüssigkeit mit dem Darm wurde am Ende jener einstündigen Perfusion 1 ml Methylenblau in den zuführenden Schlauch gespritzt und die Zeit bis zum maximalen Wiedererscheinen im abführenden Schlauch registriert.

2.3 Messungen

2.31 Versuchsablauf

Die Perfusion erfolgte mit einer Desaga-Vielschlauchpumpe. Die Durchflußrate betrug $9,3 \pm 0,6$ ml/min. Zu Beginn der Perfusion wurde zur Äquilibration eine Periode von 45 Minuten vorgegeben, um das Darmsegment auszuspülen und mit der Perfusionsflüssigkeit ins Gleichgewicht zu setzen (14). Die in dieser Zeit aufgefangene Flüssigkeit wurde verworfen.

Es folgte der dreistündige Hauptversuch. Die proximal im Duodenum bzw. Magen anfallenden Sekrete wurden kontinuierlich abgesaugt und dahingehend untersucht, ob sich hier die Radioaktivität des perfundierten Dünndarmsegmentes nachweisen ließe, als Zeichen, daß Perfusionsflüssigkeit retrograd trotz aufgeblocktem Ballon ins Duodenum bzw. über das physiologische Hindernis Pylorus in den Magen gelangen konnte.

2.32 Basalsekretion

In den ersten 60 Minuten wurde ohne jede exogene Stimulation im durchspülten Darmsegment die Basalsekretion bestimmt. Das Perfusat wurde in vier 15-Minuten-Perioden aufgefangen und auf folgende Werte untersucht:

Na, K, Glukose, PÄG. Ferner wurde der Nüchternblutzucker während dieser Periode bestimmt.

2.33 Intravenöse Glukagongabe

Während der zweiten 60-Minuten-Periode wurde Glukagon mittels einer Perfusionspumpe kontinuierlich i.v. infundiert und zwar 0,1 mg/Stunde. Dabei wurde diese Glukagondosis mit 29 ml einer physiologischen Kochsalzlösung in eine sterile Spritze aufgezogen und mit genau einstellbarer Geschwindigkeit wurden 27 ml/h i.v. infundiert. Die restlichen 2ml machten den Inhalt des Zuleitungssystems aus. Auch während dieser zweiten 60-Minuten-Periode wurde das Perfusat in 15-minütigem Abstand aufgefangen und auf die oben genannten Parameter hin untersucht. In der Mitte dieser zweiten Perfusionsperiode war auch eine zweite Blutzuckerbestimmung erforderlich.

2.34 Kontrollperiode

In der dritten 60-Minuten-Periode wurde mit dem Perfusor nur physiologische Kochsalzlösung i.v. gegeben. Wie schon zuvor, wurde auch jetzt das aufgefangene Perfusat in weiteren vier 15-Minuten-Perioden untersucht. Ebenfalls wurde der Blutzucker bestimmt. Dieser geschilderte Perfusionsablauf wurde an zehn Patienten durchgeführt.

2.35 Eine zweite Versuchsreihe wurde an fünf Patienten dahingehend modifiziert, daß in der dritten 60-Minuten-Periode statt physiologischer Kochsalzlösung 0,1 mg Glukagon mit 6 γ Pentagastrin/kg Körpergewicht i.v. appliziert wurden.

2.36 In einer dritten Versuchsreihe (zwei Patienten) wurde isotone Kochsalzlösung während der ersten, zweiten und dritten Stunde ohne jeden Zusatz i.v. infundiert, wobei die Versuchsbedingungen sonst unverändert blieben. Dabei sollten Resorptionsänderungen während der zweiten und dritten Stunde registriert werden, die sonst möglicherweise durch eine Glukagon bzw. durch Glukagon plus Pentagastrinwirkung überlagert oder aufgehoben worden wären.

2.4 Auswertung

Natrium und Kalium wurden mit einem Flammenphotometer (Eppendorf), die Glukose enzymatisch mit einem Eppendorphotometer und das PÄG- ^{14}C scintillatorisch (Pakard Tri-Carb Liquid Scintillation Spektrometer Modell 544) als Mittelwert von jeweils zwei Einzelmessungen bestimmt.

2.5 Berechnung

Die Berechnungen wurden nach folgenden Formeln durchgeführt:

$$\text{Wasserbewegung ml/min} = \frac{\text{Vol ein}}{\text{min}} \times \left(1 - \frac{\text{PÄG ein}}{\text{PÄG aus}} \right)$$

$$\text{Substanzresorption} = \frac{\text{Vol ein}}{\text{min}} \times \left(S_0 - S_+ \frac{\text{PÄG ein}}{\text{PÄG aus}} \right)$$

"ein" bezieht sich auf die in die Sonde gepumpte Flüssigkeit, "aus" auf das nach dem Durchlauf wieder aufgefangene Perfusat.

PÄG = Polyäthylenglykol. S_0 = Substanzkonzentration in der eingepumpten Infusionslösung; S_+ = Substanzkonzentration in der wiederaufgefangenen Perfusionslösung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach der Signifikanzberechnung der Studentverteilung (t-Test).

3.11 Na-Resorption

Glukagon 0,1 mg/h i. v.

Pat.	15'	30'	45'	60'	Mittel	75	90	105
1	410,59	325,71	274,80	255,96	316,77	214,22	214,12	191,22
2	31,71	89,70	135,28	146,06	100,69	148,76	120,71	112,21
3	130,45	169,05	247,21	221,09	191,95	227,29	174,37	127,64
4	74,05	46,63	90,57	156,25	91,88	146,35	241,62	73,73
5	- 24,35	56,20	49,63	22,28	25,94	80,02	87,46	57,76
6	-557,18	-121,19	-1288,23	-886,43	-713,26	88,37	248,95	138,92
7	312,93	390,38	380,22	312,25	348,95	00,00	277,02	203,02
8	77,21	85,60	134,57	112,87	102,56	182,09	152,57	239,17
9	-280,29	256,91	290,47	299,21	141,56	359,08	297,77	301,01
10	68,22	115,21	189,46	312,77	171,49	314,15	351,43	289,69

P.	120	Mittel	135	150	165	180	Mittelwert
1	129,29	187,21	158,29	158,12	154,21	182,01	163,31
2	112,43	123,53	138,39	122,13	185,83	89,51	133,95
3	- 7,27	130,51	- 48,73	159,78	122,07	128,00	90,28
4	130,22	147,98	-117,38	71,43	29,07	81,61	2,68
5	63,34	72,15	96,75	64,28	-136,92	8,66	8,19
6	269,68	161,48	194,91	271,14	144,91	154,01	191,24
7	179,72	219,92	194,91	233,65	210,78	213,50	213,15
8	105,26	169,87	143,04	130,74	155,39	130,01	138,79
9	226,29	296,04	201,98	146,92	193,97	274,21	204,27
10	238,98	298,56	216,97	193,31	157,38	183,02	187,67

3.12 K-Fluß

Glukagon 0,1 mg/h i. v.

Pat	15'	30'	45'	60'	Mittel	75'	90'
1	- 0,37	- 2,85	- 4,34	- 4,27	- 2,96	- 4,51	- 3,83
2	- 9,11	- 6,05	- 5,49	- 4,27	- 6,23	- 3,23	- 3,42
3	- 6,21	- 5,89	- 6,21	- 9,69	- 7,00	- 8,85	- 8,79
4	- 2,63	- 2,70	- 2,62	- 4,46	- 3,10	- 2,21	- 1,14
5	- 11,01	- 8,59	- 7,42	- 9,29	- 9,08	- 7,61	- 7,53
6	- 51,41	- 27,87	- 76,95	- 59,20	- 53,86	- 18,40	- 11,89
7	- 16,68	- 1,24	- 4,22	- 3,06	- 6,30	- 2,22	- 0,82
8	- 4,23	- 3,95	- 4,18	- 3,95	- 4,08	- 3,13	- 2,15
9	- 38,10	- 1,05	+ 0,11	+ 0,79	- 9,56	+ 2,45	+ 0,74
10	- 7,36	- 4,90	- 3,77	- 0,78	- 4,20	- 0,66	+ 0,80

P.	105'	120'	Mittel	135'	150'	165'	180'	Mittel
1	- 2,08	- 3,38	- 3,45	- 3,23	- 4,66	- 4,02	- 4,86	- 4,19
2	- 3,36	- 3,87	- 3,47	- 3,96	- 5,75	- 3,64	- 3,85	- 5,05
3	- 9,31	- 12,34	- 8,92	- 9,51	- 5,08	- 6,68	- 7,01	- 7,07
4	- 2,32	- 1,79	- 1,87	- 13,45	- 4,38	- 4,13	- 2,88	- 6,21
5	- 7,67	- 7,48	- 7,57	- 6,28	- 7,83	- 13,60	- 10,50	- 9,55
6	- 3,86	- 1,37	- 8,87	- 3,14	- 1,44	- 5,16	- 6,01	- 3,94
7	- 2,87	- 2,02	- 1,90	- 3,54	- 2,87	- 3,01	- 4,21	- 3,36
8	- 0,26	- 2,39	- 1,98	- 3,83	- 3,54	- 4,18	- 4,37	- 3,98
9	+ 1,38	+ 0,61	+ 1,30	- 1,26	- 9,55	- 1,88	- 0,91	- 3,40
10	- 0,62	- 2,35	- 0,74	- 3,84	- 3,13	- 4,76	- 4,47	- 4,05

3.13 Wasser-Fluß

Pat.	15	30	45	60	Mittel	75	90	105
1	2,82	2,31	1,99	1,86	2,25	1,63	1,54	1,34
2	0,33	0,65	0,99	1,09	0,77	1,11	1,04	0,84
3	0,86	1,09	1,70	1,56	1,32	1,51	1,25	0,83
4	0,52	0,37	0,66	1,20	0,69	1,11	1,75	0,55
5	0,19	0,28	0,16	0,02	0,07	0,47	0,47	0,31
6	4,37	1,29	-9,22	6,64	5,38	0,27	0,81	0,68
7	1,52	2,53	2,37	2,01	2,11	1,97	1,70	1,34
8	0,21	0,42	0,84	0,55	0,51	1,10	0,82	1,49
9	2,24	1,76	1,95	1,97	0,86	2,28	2,04	2,08
10	0,33	0,68	1,17	1,97	1,04	2,00	2,30	1,87

Pat.	120	Mittel	135	150	165	180	Mittelwert
1	1,02	1,38	1,21	1,28	1,14	1,41	1,26
2	0,89	0,97	1,17	1,04	1,23	0,85	1,07
3	0,02	0,91	0,32	1,06	0,87	0,98	0,65
4	0,88	1,07	0,74	0,64	0,25	0,65	0,20
5	0,25	00,38	0,56	0,31	-1,15	-1,16	- 0,11
6	1,69	0,86	1,18	1,65	0,73	0,84	1,10
7	0,92	1,48	1,18	1,37	1,16	1,21	1,22
8	0,50	0,98	0,87	0,79	0,84	0,69	0,80
9	1,46	1,97	1,36	0,93	1,40	1,84	1,38
10	1,61	0,29	1,41	1,22	0,92	1,00	1,14

3.14 Glukagon-Resorption

Glukagon 0,1 mg/h i. v.

Pat.	15	30	45	60	Mittel	75	90
1	23,13	21,31	21,13	20,87	21,61	18,91	17,56
2	18,34	17,55	17,79	17,03	17,68	16,91	15,44
3	23,96	23,74	25,46	26,63	24,95	27,13	25,52
4	9,40	6,41	6,99	15,43	9,56	13,28	16,92
5	15,26	15,13	16,74	14,99	15,53	17,04	17,58
6	11,51	17,57	7,79	9,67	11,64	18,73	16,29
7	26,66	24,96	24,14	23,46	24,31	23,44	23,28
8	7,50	7,68	9,11	9,55	8,46	9,04	8,90
9	18,54	19,38	20,08	20,13	19,53	21,14	19,09
10	17,13	18,42	19,41	21,81	19,21	21,33	21,82

Pat.	105	120	Mittel	135	150	165	180	Mittel
1	15,48	14,23	16,55	15,02	17,07	19,58	20,33	18,25
2	15,72	15,29	15,84	16,23	16,24	16,94	15,99	16,35
3	26,87	25,48	26,25	22,57	28,16	27,53	27,48	26,44
4	7,51	11,11	12,21	10,56	9,46	6,84	6,23	8,27
5	16,90	17,49	17,25	16,41	18,07	17,57	17,41	17,37
6	16,31	19,91	17,81	17,37	17,98	15,56	13,50	16,10
7	20,10	19,02	21,46	18,59	21,21	21,36	22,47	20,91
8	9,52	7,17	8,66	9,92	9,47	11,23	10,48	10,28
9	19,36	17,64	19,06	17,34	16,66	18,49	18,25	17,69
10	19,24	21,04	20,86	21,74	20,08	19,71	20,78	20,58

3.21 Natrium-Fluß

Glukagon 0,1 mg/h

Pat.	15	30	45	60	Mittel	75
11	- 238,97	- 154,07	- 227,13	- 263,02	- 220,80	- 239,21
12	- 0,45	93,96	92,23	76,96	65,68	86,20
13	- 131,10	- 152,07	- 93,69	- 95,86	- 118,18	- 98,26
14	290,36	414,02	295,17	287,76	321,83	189,50
15	340,92	440,64	413,10	290,56	371,31	387,85

Pat.	90	105	120	Mittel	135
11	- 65,61	- 155,13	- 119,29	- 144,81	- 110,00
12	96,69	73,34	57,52	78,44	- 48,54
13	- 117,51	- 219,36	- 221,16	- 164,07	- 132,29
14	105,58	11,73	59,63	91,61	44,50
15	168,05	176,64	148,15	220,17	97,95

Glukagon + Pentagastrin

Pat.	150	165	180	Mittel
11	- 241,79	- 266,31	- 274,73	- 223,21
12	- 267,01	- 63,02	- 135,99	- 128,64
13	- 155,95	- 141,23	- 148,06	- 144,38
14	26,12	- 12,60	31,57	22,40
15	- 30,55	26,02	16,85	27,57

3.22 Kalium-Fluß

Glukagon 0,1 mg/h Glukagon + Pentagastrin

Pat	15	30	45	60	Mittel	75	90
11	- 11,84	- 5,27	- 7,44	- 10,68	- 8,81	- 8,32	- 3,22
12	- 4,47	- 4,04	- 4,32	- 2,61	- 3,86	- 2,14	- 0,84
13	- 4,35	- 5,33	- 6,66	- 3,63	- 4,99	- 2,52	- 3,65
14	- 3,60	0,06	- 3,43	- 4,10	- 2,77	- 6,22	- 6,72
15	- 4,36	- 2,11	- 1,54	- 3,53	- 2,89	- 4,26	- 7,64

Pat.	105	120	Mittel	135	150	165	180	Mittel
11	- 6,50	- 5,44	- 5,87	- 8,20	- 11,73	- 9,75	- 7,47	- 9,29
12	- 2,34	- 2,41	- 1,93	- 7,42	- 14,23	- 7,07	- 9,75	- 9,62
13	- 4,88	- 5,03	- 4,02	- 3,73	- 5,16	- 5,22	- 4,36	- 4,62
14	- 5,18	- 4,79	- 5,73	- 6,41	- 7,80	- 9,20	- 6,00	- 7,35
15	- 6,38	- 7,83	- 6,53	- 9,07	- 15,44	- 11,53	- 10,95	- 12,00

3.23 Wasserresorption

Pat.	15	30	45	60	Mittel	75	90	105
11	- 1,59	- 1,11	- 1,48	- 1,65	- 1,46	- 1,66	- 0,47	- 0,37
12	- 0,28	0,49	0,51	0,43	0,29	0,61	0,54	0,41
13	- 0,76	- 0,99	- 0,58	- 0,45	- 0,70	- 0,61	- 0,71	- 1,45
14	2,10	2,93	2,00	2,10	2,28	1,41	0,83	0,25
15	2,33	3,01	2,91	1,98	2,56	2,90	1,24	1,27

Pat.	120	Mittel	135	150	165	180	Mittel
11	- 0,84	- 0,84	0,71	- 1,68	- 1,92	- 1,15	- 1,01
12	0,33	0,47	- 0,36	- 1,82	- 0,43	- 0,83	- 0,86
13	- 1,51	- 1,07	- 0,77	- 0,68	- 1,18	- 0,81	- 0,86
14	- 0,57	0,77	0,50	0,32	0,17	0,55	0,39
15	1,28	1,67	0,76	0,00	0,38	0,31	0,48

3.24 Glukose-Resorption

Glukagon + Pentagastrin

Pat.	15	30	45	60	Mittel	75	90	105	120
11	2,03	0,47	- 0,15	2,71	1,27	0,96	1,90	3,04	5,33
12	5,86	9,67	11,57	7,41	8,63	5,09	5,30	7,26	6,04
13	0,65	-1,00	2,69	1,24	0,90	-0,97	1,12	-1,94	-2,25
14	22,67	23,17	22,38	22,02	22,56	20,87	16,33	12,49	14,81
15	21,73	21,11	22,01	20,87	21,43	22,07	19,86	20,40	21,14

Pat.	Mittel	135	150	165	180	Mittel
11	2,81	8,45	10,58	5,57	4,23	7,21
12	5,92	8,10	6,50	7,98	9,01	8,15
13	- 1,01	- 0,01	2,1	0,11	2,49	1,15
14	16,13	18,75	16,44	17,13	20,06	18,10
15	20,87	21,58	21,81	20,98	21,69	21,52

4.0 Diskussion

4.1 Besprechung der Ergebnisse

In dieser Studie wurde mit der gewählten Dosierung von 0,1 mg/h eine Beeinflussung des intestinalen Flüssigkeits- und Elektrolyt-Transfers nicht beobachtet (Abb. 1 + 2).

Eine höhere Dosierung bis zu 2 mg/h wurde in Vorversuchen angewandt.

Bei der Verabreichung von Glukagon sind bei einer höheren Dosierung die Nebenwirkungen (Erbrechen, erhöhte Darmmotilität und infolgedessen unübersichtliche unphysiologische Resorptionsverhältnisse) bekannt. Daher mußten diese Ergebnisse verworfen werden.

4.11 Uneinheitliche Ergebnisse

Mikhijan et al. fanden bei einer höheren Dosierung (bis 1,4 mg/h) eine Hemmung des intestinalen Transfers; die zitierten Ergebnisse wurden am menschlichen Jejunum in situ eruiert.

Barbezat führte seine Untersuchungen am Jejunum und auch am Ileum von Hunden durch. Er sah im Jejunum für K und HCO_3 keinen Effekt (= keine Resorptionshemmung), während er eine solche für H_2O , Na, Cl sah.

Im Ileum war dagegen eine Resorptionshemmung für Na und Cl nicht nachweisbar; jedoch für H_2O und HCO_3 .

Alle die genannten Parameter zeigten im Kolon eine Resorptionshemmung.

Hubel führte seine Perfusionsstudie 1972 an Ratten durch und fand sowohl am Jejunum als auch am Ileum

bei der hohen Dosierung von Glukagon eine Resorptionssteigerung (17).

(vgl. dazu die Tabelle auf Seite 33).

Ebenso konnte Klaeveman bei dem in vitro-Test (nämlich der Inkubation von menschlicher Jejunal Schleimhaut mit mehreren gastrointestinalen Hormonen, insbesondere mit Glukagon und Pentagastrin) keine Steigerung der Aktivität der Adenylatcyclase feststellen.

Im Gegensatz hierzu war eine Aktivitätssteigerung bei der Inkubation mit VIP um fast das Doppelte, mit dem energiereichen Phosphat (GMPPNP) um das Dreifache zu verzeichnen (12) (Seite 32).

Jejunaltransport H_2O , Na u. K ($n=10$)

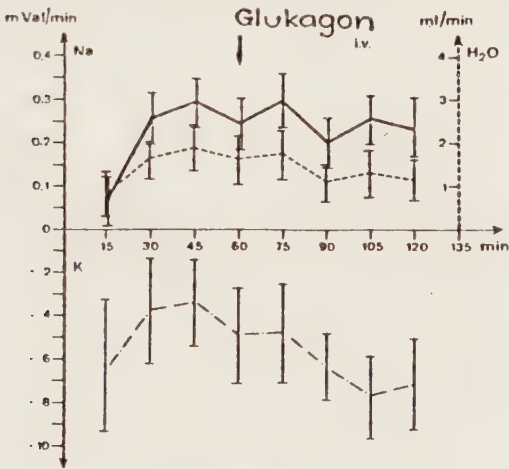


Abb. 1

Jejunalabsorption von Glukose ($n=10$)

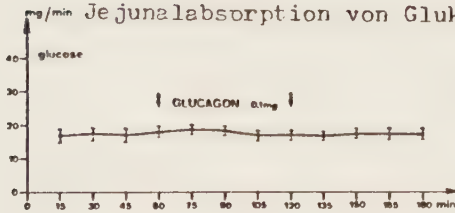


Abb. 2

Aktivitätsveränderung der Adenylatcyclase

Hormone (concentration)	Adenylate cyclase, fraction of basal activity		
	PGE ($10^{-5}M$)	VIP ($2 \times 10^{-6}M$)	GMPPNP ($5 \times 10^{-5}M$)
None	1,48 $\pm$ 0,21	2,42 $\pm$ 0,55	4,52 $\pm$ 0,71
CCK-octapeptide ($10^{-6}M$)	1,39 $\pm$ 0,19	2,50 $\pm$ 0,47	4,36 $\pm$ 0,56
Pentagastrin ($10^{-5}M$)	1,52 $\pm$ 0,23	2,36 $\pm$ 0,50	4,71 $\pm$ 0,72
Gastrin I ($10^{-5}M$)	1,55 $\pm$ 0,16	2,61 $\pm$ 0,38	4,50 $\pm$ 0,60
Secretin ($3 \times 10^{-6}M$)	1,46 $\pm$ 0,15	2,49 $\pm$ 0,51	4,41 $\pm$ 0,67
Glucagon ($3 \times 10^{-6}M$)	1,59 $\pm$ 0,19	2,30 $\pm$ 0,57	4,63 $\pm$ 0,74
Salmon calcitonin ($10^{-6}M$)	1,47 $\pm$ 0,20	2,46 $\pm$ 0,44	4,65 $\pm$ 0,59

Autor	Spezies	Methode	Darmab- schnitt	Transportierte Substanz	Effekt
Ewe et al. (1973)	Mensch	Perfusion	Jejunum	H_2O, Na, K, Cl	○
Mekhjian et al. (72)	Mensch	Perfusion	Jejunum	H_2O, Na	↓
Barbezat (1973)	Hund	Thiry-Vel- la-Schl.	Jejunum	H_2O, Na, Cl K, HCO_3	↓ ○
			Ileum	H_2O, HCO_3 Na, Cl	↓ ○
			Kolon	alles	↓
Hubel (1972)	Ratte	Perfusion	Jejunum Ileum	$H_2O, Na, Cl,$ HCO_3	↑

Glukagon

4.12 Glukagon verzögert die Darmmotilität

In unserer Versuchsanordnung konnte nachgewiesen werden, daß Glukagon bei der Perfusion des Jejunums die Darmmotilität hemmt und somit die Passagezeit des Darminhaltes deutlich verlangsamt wurde.

Zum gleichen Ergebnis kam auch Paul (16) in seiner Perfusionstudie, bei der er Glukagon und Sekretin testete und hier ebenfalls bei intravenöser Gabe von Glukagon eine Motilitätsverzögerung feststellte.

4.2 Gründe für die Uneinheitlichkeit der Befunde

Wie eben dargelegt, sind die Ergebnisse an Mensch und Tier (Hund, Ratte) am untersuchten Darmsegment (Jejunum-Ileum-Kolon) uneinheitlich. Deshalb ist es nicht leicht, die Rolle der Hormone bei der Regulation der Transfer-Vorgänge festzulegen. Hierfür lassen sich verschiedene Gründe anführen:

4.21 Dosis

Ein Grund für unterschiedliche Ergebnisse ist die verschiedene Dosierung einmal in physiologischer bzw. in pharmakologischen Dosen. Als Beispiel für eine entgegengesetzte Wirkung sei angeführt der Versuch von Mekhjian et al. die bei einer maximalen Stimulation bis 1,4 mg/h Glukagon eine Hemmung des intestinalen Transfers beobachteten, der bei niedrigeren Dosierungen von 0,1 mg/h bei unserem Versuch nicht beobachtet wurde. So fand Hubel - allerdings mit unterschiedlicher Testsubstanz, nämlich Sekretin, unter niedrigeren Dosierungen keinen Effekt auf dem Wasser- und Elektrolyttransfer, während unter hoher Dosierung die Resorption gehemmt wurde (16).

Ein Beispiel von Olsen et al. zeigt, daß der Dosierungsunterschied sogar zu entgegengesetzten Effekten führen kann. Kalzitinin hemmt in physiologischen Dosen die Kalziumresorption, während pharmakologische Kalzitonindosen die Kalziumresorption steigerten (17).

4.22 Reinheit der Hormone

Bei vergleichbaren Perfusionsstudien mit unterschiedlichen Hormonen spielte immer die Reinheit der Hormone eine wichtige Rolle. Dieses gilt besonders für CCK. So wurde z.B. das von Brown isolierte GIP ursprünglich als Verunreinigung aus käuflichem Cholecystokinin gewonnen. GIP hat nach den Untersuchungen von Barbezat einen sehr deutlichen Einfluß auf den intestinalen Wasser- und Elektrolyttransfer, und es ist schwer abzuschätzen, welchen Anteil GIP an den mit CCK erhaltenen Ergebnissen hat.

4.23 Heterogenität der Hormone

Die Heterogenität der Hormone ist am deutlichsten am Beispiel des Gastrins zu demonstrieren. Edkins beschrieb 1905 ein Hormon, das die Magensekretion stimuliert, das Gastrin. Gregory u. Tracy isolierten 1964 das Gastrin I und II. 1971 fanden Yalow und Berson ein Gastrin mit dem Molekulargewicht von 3500 statt 2200 des 17er Gastrins und nannten es "big gastrin". Inzwischen wurden etwa 11 Gastrine beschrieben - big-big und mini gastrin - wobei es sich zum Teil allerdings um Artefakte handeln dürfte. Alle diese Gastrine stimulieren die Magensekretion, doch ist ihre Potenz sowie ihre biologische Halbwertszeit unterschiedlich.

Daraus resultiert für den intestinalen Flüssigkeitstransfer, daß Wirkungsunterschiede nicht nur zwischen den verschiedenen Hormonen bestehen, sondern sogar innerhalb des gleichen Hormons möglich sind. Diese Gesichtspunkte wurden bislang noch nicht berücksichtigt (18).

4.24 Interaktion der Hormone

Die chemische Verwandtschaft der Hormone legt die Möglichkeit nahe, daß sie sich gegenseitig beeinflussen. Dies konnte experimentell bestätigt werden. So hemmt beispielsweise Sekretin die Gastrinstimulierte Magen-sekretion, während Gastrin die sekretinstimulierte Pankreassekretion steigert. Grossman hat diese Zusammenhänge in einer Theorie über die Interaktion von Hormonen zusammengefaßt, die einen hypothetischen Rezeptor mit je einer Rezeptorstelle für die Hormone der Gastrin- und der SekretinGruppe annimmt. Daraus ergibt sich, daß die Wirkung eines Hormons nicht isoliert gesehen werden kann.

4.25 Technik

Die folgenden Punkte bedürfen keiner näheren Erläuterung: unterschiedliche Technik und unterschiedliche Versuchsbedingungen wie Perfusion, abgebundene Schlinge, everted sac usw. können divergente Ergebnisse erbringen

Wie bereits aus der Glukagon-Übersicht hervorgeht, können unterschiedliche Ergebnisse auch resultieren aus den beobachteten unterschiedlichen Darmabschnitten (Jejunum, Ileum, Kolon).

4.26 Speziesunterschiede

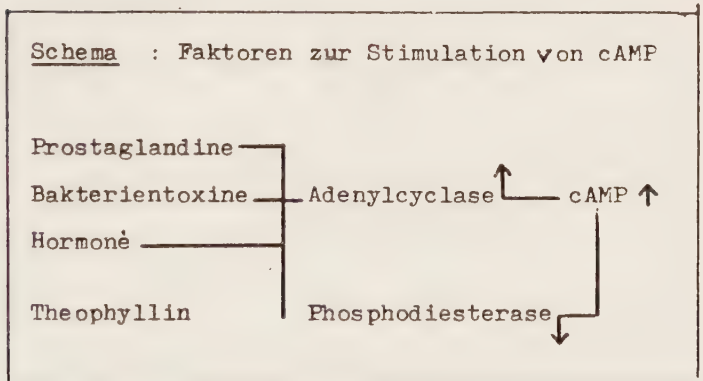
Speziesunterschiede im Hinblick auf den intestinalen Transport sind bekannt; so waren die Ergebnisse bei der Prüfung von Glukagon bei Mensch, Hund und Ratte unterschiedlich. Neben der unterschiedlichen Dosierung kann der Grund auch artspezifisch sein.

4.27 Neu entdeckte Hormone

VIP und GIP wurden erst vor wenigen Jahren entdeckt (Brown, Said u. Mutt); die experimentellen Erfahrungen reichen noch nicht aus, ihre Bedeutung für die intestinalen Transfervorgänge sicher zu beurteilen.

4.3 Wirkungsmechanismus der Hormone bei intestinalen Transfervorgängen.

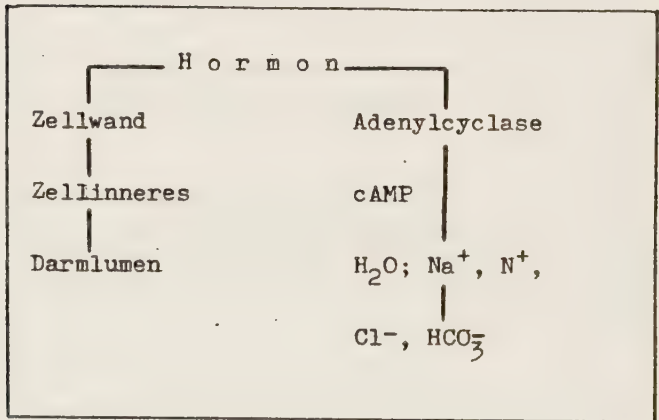
Über die Mechanismen, die zu einer Vermehrung des Flüssigkeitsvolumens im Darmlumen führen, gibt es Vorstellungen, die dem zyklischen Adenosin-Monophosphat, dem cAMP, eine besondere Rolle zusprechen.



Die Synthese von cAMP wird durch ein Enzym, die Adenylcyclase, stimuliert, sein Abbau durch Hemmung der Phosphodiesterase verringert. Beides resultiert in einem Anstieg von zyklischem cAMP. Es konnte nachgewiesen werden, daß Prostaglandine (Behnett u. Fleshler), Bakterientoxine (Banwell u. Sher) und auch Hormone, beispielsweise Sekretin (Butcher u. Carlson), zu einer Stimulation der Adenylcyclase und einem Anstieg von cAMP führen.

Eine schematische Zusammenstellung veranschaulicht den Ablauf der Ereignisse:

Schema: Wirkungsmechanismus von Hormonen bei intestinalem Wasser- und Elektrolyttransfer



Das Hormon (first messenger) wird an spezifische Rezeptoren an der Zellmembran gebunden und aktiviert die wandständige Adenylcyclase. Diese katalysiert die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in cAMP (second messenger system). Das cAMP beeinflusst intrazellulär unter anderem die Permeabilitätsvorgänge, die zu einer Sekretion von Wasser und Elektrolyten führen. Einzelheiten über diesen Vorgang sind noch nicht sicher geklärt.

Bei neuesten In-vitro-Untersuchungen im Ileum verschiedener Versuchstiere und auch beim Menschen hat sich gezeigt, daß VIP eine den Bakte-

rientoxinen ähnliche Wirkung entfaltet (18).

In einer Zusammenstellung über die Stimulation von cAMP durch gastrointestinale Hormone fand Klaeveman (12), daß lediglich VIP und Prostaglandine diesen Effekt hatten.

Nach heutigem Wissensstand sind diese beiden Hormonkandidaten, nicht aber die gastrointestinalen Hormone selbst in der Lage, die durch cAMP induzierten Durchfälle zu verursachen.

5. Zusammenfassung

Die gastrointestinalen Hormone wirken auf verschiedene Weise auf den Magen-Darm-Trakt: neben Effekten auf Motilität und Sekretion bestehen Hinweise, daß sie den intestinalen Transport beeinflussen können.

Es werden in dieser Studie Glukagon und Pentagastrin in ihrer Wirkung auf den Elektrolyt-, Wasser- und Glukosetransport im menschlichen Dünndarm untersucht.

Material und Methode

Mit einer speziellen fünfлумigen Perfusionssonde wurde bei siebzehn Probanden ein 30 cm langes Jejunalsegment unter Standardbedingungen und unter dem Einfluß von Glukagon (0,1 mg/Std) und der Kombination von Glukagon mit Pentagastrin (0,1 mg bzw. 6 γ kg/Std) perfundiert, nachdem in einer Voruntersuchung der Effekt von Pentagastrin getestet worden war (19).

1. Std.	2. Std.	3. Std.	
I. Kontrolle	Kontrolle	Kontrolle	(n = 2)
II. Kontrolle	Glukagon	Kontrolle	(n = 10)
III. Kontrolle	Glukagon	Glukagon + Pentagastrin	(n = 5)

Die Effektivität des Glukagons wurde am Anstieg des Blutzuckers nachgewiesen: (1 Std 69,1 $\pm$ 4,1 mg%; 2. Std: 158,9 $\pm$ 14,1 mg %; 3. Std: 102,3 $\pm$ 11,4 mg%).

Die Effektivität des Pentagastrins zeigte sich in einer Steigerung der Magensäuresekretion.

Ergebnisse

Weder Glukagon noch die Kombination von Glukagon und Pentagastrin führte zu einer signifikanten Verschiebung des Wasser-, Na-, K- oder Glukosetransportes (s. Abb. S. 30).

Somit ist es wahrscheinlich, daß die getesteten Hormone Gastrin und Glukagon keine wesentliche Rolle in der physiologischen Regulation des intestinalen Wasser-, Elektrolyt- oder Glukosetransportes beim Menschen spielen.

Literatur-Übersicht

- (1) Irvin M. Modlin, S.R. Bloom, and S.J. Mitchell, Experimental Evidence for vasoactive intestinal peptide as the cause of the watery diarrhea syndrome, in: Gastroenterology 75: 1051-1054, 1978
- (2) K. Ewe, R. Wanitschke, Neue Aspekte in der Pathogenese der Diarrhö, in: Leber Magen Darm 7, Nr. 1 (1977) 1-12
- (3) Verner J.J. V., A. R. Morrison, Islet cell tumor and a syndrom of refractory watery diarrhea and hypokalemia, in: Amer. J. Med. 25 (1958) 374-380
- (4) Clasen M., K. Gail, H. Breininger, L. Demling: Verner-Morrison-Syndrom (pankreatische Cholera, WDHA-syndrom). Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 277, 283
- (5) Stoker, D. J., Wynn V.: Pancreatic islet cell tumor with water diarrhea and hypokalemia. Gut 11 (1970) 911, 920
- (6) Verner J. V. Clinical syndromes associated with non insulin producing tumors of the pancreatic islet; in: Demling L., R. Ottenjann (Hrsg.): Non insulin-producing tumors of the pancreas. G. Thieme, Stuttgart (1969), S. 165 ff.

- (7) Marks I. N., S. Bank, J. H. Luow: Islet cell tumor of pancreas with reversible watery diarrhea achlorhydria, Gastroenterology 52 (1967) 695-709
- (8) Zollinger R. M., R. K. Tompkins, J. R. Amerson, G. L. Endahl, A. R. Kraft, F. T. Moore: Identification of the diarrheogenic hormone associated with non-beta islet cell tumors of the pancreas. Ann. Surg. 168 (1968) 502-521
- (9) Barbezat, G.O. u. Grossman, M.I: Intestinal Secretion: Stimulation by Peptides Science 174 (1971) 422, 424
- (10) Elias E., S. R. Bloom, R. B. Welbourn, M. Kuzio, J.M. Polak, A.G.E. Pearse, C.C. Both, J.C. Brown, Pancreatic cholera due to production of gastric inhibitory peptide, Lancet II (1972) 791-793
- (11) Grossman, M.I.: Candidate hormones of the gut. Gastroenterology 67 (1974) 730
- (12) Klaeveman, H.L, T.P. Conlon, A.G. Levy, G. Gardener: Effects of gastrointestinal hormones on adenylate cyclase activity in human jejunal mucosa, Gastroenterology 68 (1965), 667
- (13) Schwartz, C.J., D.V. Kimberg, H.E. Sheerin, M. Field, S.I. Said: Vasoactive intestinal peptide stimulation of adenylate cyclase and active electrolyte secretion in intestinal mucosa. J. clin. Invest. 54 (1974), 536

- (14) Bloom S. R., J. M. Polak, A.G.E. Pearse:
Vasoactive intestinal peptide and watery
diarrhoea, syndrome, Lancet II (1973) 14-
16
- (15) Said, S.I., G.R. Faloona: Elevated plas-
ma and tissue level of vasoactive intesti-
nal polypeptide in the watery-diarrhea syn-
drome due to pancreatic, bronchogenic and
other tumors, New Engl. J. Med. 293 (1975),
155
- (16) Paul F. Wirkung von Pankreas-Glucagon und
Sekretin auf die Motilität des proximalen
und distalen Magen-Darmtraktes des Menschen,
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79;850-852 (1973)
- (17) Hubel, K.A. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 139,
656-658 (1972)
- (18) K. Ewe, Der Einfluß von Hormonen auf inte-
stinale Transfervorgänge von Wasser und
Elektrolyten, in: Arzneim.-Forsch. (Drug
Res.) 25, Nr. 3a, 499-506 (1975).
- (19) Hendrix, T.R: Choleratoxin and intestinal
transport. In T.Z. Csaky (Hrsg): Intestinal
absorption and malabsorption. Raven Press
New York 1975. S. 253
- (20) Arnold R., K.Fuchs, R. Siewert, H.J.Peiper,
W. Creutzfeld: Zur Morphologie, Klinik, Diag-
nostik und Therapie des Zollinger-Ellison-
syndroms. Dtsch. Med. Wschr. 99(1974) 607-610

- (21) Moritz, M., G. Finkelstein, H. Meshkipour, J. Fingerut, S. H. Lorber: Effect of secretin and cholecystokinin on the transport of elektrolyte and water in the human jejunum. *Gastroenterology* 64 (1973), 76.
- (22) Brown, J.C., J.R. Dryburgh: A gastric inhibitory polypeptide II: The complete amino acid sequence. *Canad.J.Biochem.* 49 (1971). 867.
- (23) Matuchansky, C.J.J. Bernier: Effect of prostagalndin E₁ on glucose, water and electrolyte absorption in the human jejunum. *Gastroenterology* 64 (1973), 1111.
- (24) Hoditz U, Die Wirkung von Pentagastrin auf die Resorption von Wasser, Natrium, Kalium und Glucose im menschlichen Jejunum, Dissert. Mainz 1974
- (25) Bennett, A., B. Fleshler: Prostaglandins and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 59 (1970), 790.
- (26) Waller, S.C.: Prostaglandins and the gastrointestinal tract. *Gut* 14 (1973), 402
- (27) Sutherland, E.W., T.W. Rail: Fractionation and characterization of a cyclic adenosine ribonukleotide formed by tissue particles. *J.Biol. Chem.* 232 (1958), 1077.
- (28) Banwell, J.G., H.Sherr: Effect of bacterial enterotoxins on the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 65 (1973), 467.

Herrn Professor Dr. K. E w e bin
ich zu Dank verpflichtet für das
Thema dieser Untersuchung.

Vor allem möchte ich ihm sehr herzlich
danken für seine vielfältige
Unterstützung dieser Arbeit, für
seine Ermutigung und seine Geduld.

Bedanken möchte ich mich auch bei
Frau E n d e r m a n n , die bei
den Laboruntersuchungen mitgehol-
fen hat.

Lebenslauf

Günter Laubenthal

geboren: 23. Januar 1941 in Mayen / Eifel
Eltern: Hans Laubenthal und Katharina geb. Christian, Kaufmann in Mayen
Schulen: 1947-1955 Volksschule in Mayen
1955-1958 Lehre als Lebensmittelkaufmann bei Fa. Kaufhof AG Mayen
Besuch der Berufsschule
1958 Kaufmannsgehilfenprüfung bei der IHK Koblenz
1958-1960 kaufm. Angestellter bei Fa. Kaufhof
1960-1964 Besuch des Abendgymnasiums in Mainz. Nach dem Abitur
Studium der Medizin an der Universität in Mainz
1972 Staatsexamen

ärztliche
Tätigkeit: MA-Tätigkeit Universität Mainz
Chirurg. Assistenz im Krankenhaus zu Gerolstein
Facharztausbildung ab 1975 im Krankenhaus Bad Neuenahr (Gynäkologie).
1976-1978 Facharzt-Ausbildung im Evang. Stift in Koblenz
1979 Facharzt für Gynäkologie und
Niederlassung in eigener Praxis in Mayen

Literatur-Übersicht

- (1) Irvin M. Modlin , S.R. Bloom, and S.J. Mitchell, Experimental Evidence for vasoactive intestinal peptide as the cause of the watery diarrhea syndrome, in: Gastroenterology 75: 1051-1054, 1978
- (2) K. Ewe, R. Wanitschke, Neue Aspekte in der Pathogenese der Diarrhö, in: Leber Magen Darm 7, Nr. 1 (1977) 1-12
- (3) Verner JJ. V., A. R. Morrison, Islet cell tumor and a syndrom of refractory watery diarrhea and hypokalemia, in: Amer. J.Med. 25 (1958) 374-380
- (4) Clasen M., K. Gail, H. Breininger, L. Demling: Verner-Morrison-Syndrome (pankreatische Cholera, WDHA-syndrom). Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 277, 283
- (5) Stoker, D. J., Wynn V.:
Pancreatic islet cell tumor with water diarrhea and hypokalemia.
Gut 11 (1970) 911, 920
- (6) Verner J. V.
Clinical syndromes associated with non insulin producing tumors of the pancreatic islet; in: Demling L., R. Ottenjann (Hrsg.): Non insulin-producing tumors of the pancreas. G. Thieme, Stuttgart (1969), S. 165 ff.

Ergebnisse

Weder Glukagon noch die Kombination von Glukagon und Pentagastrin führte zu einer signifikanten Verschiebung des Wasser-, Na-, K- oder Glukosetransportes (s. Abb. S. 30).

Somit ist es wahrscheinlich, daß die getesteten Hormone Gastrin und Glukagon keine wesentliche Rolle in der physiologischen Regulation des intestinalen Wasser-, Elektrolyt- oder Glukosetransportes beim Menschen spielen.

Literatur-Übersicht

- (1) Irvin M. Modlin, S.R. Bloom, and S.J. Mitchell, Experimental Evidence for vasoactive intestinal peptide as the cause of the watery diarrhea syndrome, in: Gastroenterology 75: 1051-1054, 1978
- (2) K. Ewe, R. Wanitschke, Neue Aspekte in der Pathogenese der Diarrhö, in: Leber Magen Darm 7, Nr. 1 (1977) 1-12
- (3) Verner J.J. V., A. R. Morrison, Islet cell tumor and a syndrom of refractory watery diarrhea and hypokalemia, in: Amer. J. Med. 25 (1958) 374-380
- (4) Clasen M., K. Gail, H. Breininger, L. Demling: Verner-Morrison-Syndrom (pankreatische Cholera, WDHA-syndrom). Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 277, 283
- (5) Stoker, D. J., Wynn V.: Pancreatic islet cell tumor with water diarrhea and hypokalemia. Gut 11 (1970) 911, 920
- (6) Verner J. V. Clinical syndromes associated with non insulin producing tumors of the pancreatic islet; in: Demling L., R. Ottenjann (Hrsg.): Non insulin-producing tumors of the pancreas. G. Thieme, Stuttgart (1969), S. 165 ff.

Ergebnisse

Weder Glukagon noch die Kombination von Glukagon und Pentagastrin führte zu einer signifikanten Verschiebung des Wasser-, Na-, K- oder Glukosetransportes (s. Abb. S. 30).

Somit ist es wahrscheinlich, daß die getesteten Hormone Gastrin und Glukagon keine wesentliche Rolle in der physiologischen Regulation des intestinalen Wasser-, Elektrolyt- oder Glukosetransportes beim Menschen spielen.

